Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
(Direktor: Professor Dr. RIETSCHEL)

Die Encephalitis postvaccinalis an der Würzburger Universitäts-Kinderklinik

*

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Margarete Denninger
aus Würzburg

1938
Buchdruckerei Fritz & Rappert, Ochsenfurt am Main

Referent: Professor Dr. RIETSCHEL

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät in Würzburg

In einer Zeit, in der der Staat jedes gesunde junge Leben besonders braucht und fördert, kann er es sich nicht leisten einen Teil seiner Menschen durch Seuchen an den Tod oder längeres Siechtum zu verlieren. Handelt es sich dabei nun um eine so glänzend zu bekämpfende Seuche wie die Pocken — die glänzenden Erfolge ihrer Bekämpfung lassen sich ja wohl nicht wegleugnen — so liegt es im Interesse des Volkes und des Staates, den straffen Impfzwang um keinen Preis zu lockern, auch nicht um einzelner sehr bedauerlicher Fälle von Encephalitis postvaccinalis Willen, deren in Deutschland von 1927—1930 19 auf 1 Million Impflinge gezählt wurden.

Was wäre es für ein Tausch, wollte man zur Verhütung dieser so seltenen, wenn auch ernsten Zwischenfälle die ganze Pockenschutzimpfung aufheben, die seit Jahrzehnten so viel Segen gebracht, so viel Krankheit und Tod verhütet hat!

Andererseits müssen alle diese Encephalitiden nach Impfung besonders beachtet werden, denn gerade sie können ja die volle Aufrechterhaltung des Impfzwanges gefährden.

In die Würzburger Universitätskinderklinik wurden bis jetzt vier Fälle von postvaccinaler Encephalitis eingewiesen.

Der erste wurde im Jahre 1928 beobachtet. Es handelte sich um einen Knaben *Roman S.*, 1¼ Jahre alt, kräftig entwickelt, der bis zur Impfung immer gesund war. Am 11. Mai 1928 wurde er geimpft. In der Woche darauf war er unruhig, hatte einmal 39^0 Fieber. Tagsüber war er munter. Am 22. 5. wurde das Kind bettlägerig mit Fieber; am 24. 5. bewußtlos, es nahm keine Nahrung mehr und hatte leichte Krämpfe. In diesem Zustand kam es in die Klinik. Soweit die Anamnese.

Bei der Aufnahme zeigte der Junge einen schwerkranken Zustand völliger Bewußtlosigkeit mit vollkommen schlaffen Extremitäten und aufgetriebenem, gespanntem Leib. Am rechten Arm sind die gutverheilten Narben von Impfpusteln sichtbar. Die Atmung ist auffallend unregelmäßig und stoßweise, über den Lungen paravertebral einzelne klingende Rasselgeräusche hörbar. Die Pupillen reagieren nur ganz träge und vorübergehend, dabei ist die linke Pupille weiter und reagiert schlechter als die rechte. Die Bauchdeckenreflexe sind angedeutet positiv, ebenso die Patellarsehnenreflexe nur schwach auslösbar. Es besteht keine Nackenstarre, Kernig'sches Zeichen negativ. Die auffallend blasse Haut reagiert nicht auf Sensibilitätsreize. Die noch nicht ganz geschlossene Fontanelle ist nicht vorgewölbt. Rachitis angedeutet. Fieber 39^0; im cmm Blut 18 500 Leucozyten.

Die ausgeführte Lumbalpunktion ergibt einen normalen Liquordruck, völlig klaren Liquor, keine Zellvermehrung, Zucker +, Pandy-, Wassermann'sche Reaktion ebenso wie die Tuberkulinprobe negativ.

Am Tage nach der Einweisung befindet sich das Kind in unverändert tiefem Coma. Rechts ist jetzt Babinski positiv, die linke Großzehe steht in Dauerextensionsstellung. Das Kind wird am Abend dieses Tages von den Eltern nach Hause geholt. Es ist dort nach einigen Tagen verstorben; eine Obduktion hat nicht stattgefunden.

Der zweite Fall, im Jahre 1931, war ein Mädchen von 2¼ Jahren, *Sieglinde K.,* vor der Impfung ganz gesund. Am 2. Juni fand bei ihm die Impfung statt. 9 Tage später war der rechte Oberarm geschwollen und blaurot, am nächsten Tag wieder abgeschwollen. Am 12. Tage bekam das Kind 38,4° Fieber und erbrach am Abend. Tags darauf 40,5° Fieber. Der zugezogene Arzt stellte eine Mandelentzündung fest. Am nächsten Tag trank das Kind nicht mehr, lag mit seit dem vorhergehenden Abend geschlossenen Augen da, war nicht erweckbar und ließ unter sich. Gekrampft hat es nicht. Einen Tag später, am 16. 6., erfolgte die Einweisung in die Klinik.

Der klinische Befund: ein Kind in tiefer Somnolenz, aus der es nicht erweckbar ist. In den Armen hat es starke Spasmen, in den Beinen, besonders rechts, deutlich Hypotonie. Die auffallend engen Pupillen reagieren etwas träge. Augenhintergrund normal. Die Bauchdeckenreflexe sind schwer auslösbar; an den Armen lebhafte, an den Beinen normale Reflexe. Kein Babinski. Es besteht Nackensteifigkeit leichten Grades ohne das Kernig'sche Zeichen. Die Atmung ist ruhig und normal tief, der Lungenbefund ohne Besonderheiten. Temperatur 40°; 13 400 Leukocyten im Blut. Die sofort vorgenommene Lumbalpunktion ergibt keine Erhöhung des Liquordruckes, eine nicht allzustarke Zellvermehrung auf 70/3 Lymphocyten. Pandy negativ, Zucker 61 mg %, Meinike-Trübungsreaktion und Pirquet ebenfalls negativ. Therapie: Die sofortige Injektion von 20 ccm Rekonvaleszentenserum intralumbal und 50 ccm Rekonvaleszentenblut intramuskulär wird nach zwei Tagen wiederholt. Dazu Hydrotherapie.

Einige wichtige Daten aus dem Krankheitsverlauf:

23. 6: Nach einer Woche ist der Zustand des Kindes etwas besser; die Temperatur ist auf 38,3° gefallen. Ebenso wird der Spasmus beider Arme geringer. Das Kind schlägt manchmal die Augen auf und spricht ein paar unverständliche Worte. Jedoch besteht jetzt starke Nackensteifigkeit mit positivem Kernig. Dazu steht der durch Lumbalpunktion gewonnene Liquor unter hohem Druck (400 mm), die Zellzahl dagegen ist auf 17/3 gefallen. Pandy +.

28. 6.: Nach 12 Tagen Bewußtlosigkeit blickt das Kind zum ersten Male um sich, fixiert. Dabei aber noch starke meningitische Reizerscheinungen mit erhöhtem Liquordruck, auf 83/3 vermehrten Zellen, positivem Pandy. Beim Angefaßtwerden Aufschreien. Vom 3. 7. bis 5. 7. besteht eine komplette Liquorfistel, aus der langsam tropfend der Liquor abfließt.

18. 7.: Nach 55 Krankheitswochen sitzt das Kind zum erstenmal allein, ist vergnügt und erzählt.

In den nächsten 14 Tagen Angina und Otitis media, die wieder abheilen.

Am 4. 8. besteht die Nackenstarre nicht mehr, die über 5 Wochen angedauert hat. Das Kind übt das Stehen und am 11. 8. schließlich das Laufen, wobei es sich zunächst noch ungeschickt anstellt.

Am 17. 8., nach 2 Monaten Klinikaufenthalt, wird das Mädchen dann in körperlich und psychisch normalem Zustand entlassen. Die Patientin hat eine um 7 Jahre ältere Schwester, die durch die Impfung lediglich stark angegriffen war, sie aber sonst normal überstanden hat.

Bei der Nachuntersuchung, die ich jetzt, also nach 5½ Jahren vornahm, fand ich ein kräftiges etwas pastöses Mädchen im Alter von 8 Jahren vor. Der Nervenstatus des Kindes ist ganz normal, sowohl die Pupillenreaktion wie die Bauchdecken-

und Extremitätenreflexe. Pathologische Reflexe sind nicht vorhanden. Die Psyche des Kindes ist geordnet. Im Lernen ist es etwas träge bezw. es ermüdet dabei sehr schnell, im übrigen ist es aber lebhaft.

Die 3. Encephalitis post vaccinationem wurde im Sommer 1935 beobachtet. Die fast 8jährige *Erna M.* hatte an Kinderkrankheiten Scharlach, Keuchhusten, Windpocken, Masern, dazu eine Blinddarmentzündung mit Operation durchgemacht.

Am 21. 6. Impfung. 8 Tage später 39,5° Fieber, einige Tage hindurch schlechtes Allgemeinbefinden. 12 Tage nach der Impfung bekam das Kind erneut Fieber, Kopfschmerzen, starke Schlafsucht, Nackensteifigkeit. Bei dem tags darauf, am 4. 7. in bewußtlosem Zustand erfolgten Transport in die Klinik, Erbrechen.

Die Untersuchung ergibt ein normal entwickeltes Mädchen in völliger Bewußtlosigkeit. Die Reflexe sind fast erloschen, pathologische Reflexe nicht auslösbar. Nackensteifigkeit besteht nicht mehr. Die Atmung ist vertieft und etwas unregelmäßig, die Lungen o. B. Temperatur 40°. Im Blut 15 000 Leukocyten.

Bei der Lumbalpunktion erweist sich der Liquordruck erhöht, in dem trüben Liquor 750/3 Zellen. Pandy +, Zucker 57,02 mg %.

Die Therapie besteht in sofortiger intramuskulärer Injektion von 40 ccm Blut, dazu ein intravenöser Tropfeinlauf von Traubenzucker- + Kochsalzlösung. Bei der am gleichen Tage erfolgten zweiten Lumbalpunktion werden 2 ccm Rekonvaleszentenserum mit 40 ccm Optochin intralumbal injiziert. Daneben 2 Bluttransfusionen.

Verlauf der Krankheit:

In den ersten Tagen ist das Kind sehr unruhig und hat leichte Krämpfe. Dazu wird rechts Babinski +, links angedeutet +. Unter allmählichem Fieberrückgang ist nach der ersten Woche das Lumbalpunktat normal, klar, mit 4/3 Zellen.

13. 7.: Nach 10 Tagen Bewußtlosigkeit wacht das Kind auf und spricht mühsam. Dann beginnt es am 15. 7. Arme und Beine zu bewegen. Eigenartig ist dabei ein stereotypes Emporheben des rechten Armes nach dem Kopf und wieder zurück auf die Bettdecke, das einige Tage hindurch ausgeführt wird.

17. 7.: Unruhe und ataktische Bewegungen bessern sich, das Kind bekommt guten Appetit. Allgemeinbefinden, Motorik und Psyche machen gute Fortschritte, nur spricht das Kind noch ziemlich viel und hastig.

Am 26. 7. geht die Patientin bereits allein, allerdings noch etwas steif. Pathologische Reflexe oder ataktische Bewegungen bestehen nicht mehr.

27. 7.: Nach 23 Tagen Klinikaufenthalt wird das Kind entlassen. Es ist noch etwas unbeholfen in seinen Bewegungen, macht aber sonst einen gesunden Eindruck.

Auch dieses Mädchen hat eine Schwester, die sogar gleichzeitig mit ihm geimpft wurde und die Impfung ohne Besonderheiten überstand.

Die nun nach 1¾ Jahren von mir gemachte Nachuntersuchung ergab ein dem Alter von 9 Jahren entsprechend entwickeltes, frisches Mädchen. Der Nervenstatus ist auch bei ihm völlig normal und die übrige körperliche Untersuchung bringt ebenfalls ein normales Ergebnis. Die Mutter stellte gleich nach der überstandenen Encephalitis eine auffallend schnelle Ermüdbarkeit besonders im Lernen fest, die sich aber im Laufe des Jahres vollkommen verloren hat. Etwas nervös war das Kind schon vor der Impfung.

Der vierte und an der Würzburger Kinderklinik letzte Fall von postvaccinaler Encephalitis wurde im Mai 1936 eingewiesen. Es war das ein Knabe *Erich R.*, 11 Monate alt, vor der Impfung immer gesund gewesen. Am 19. 5. 1936 geimpft, bekam er 8 Tage später plötzlich Krämpfe.

Der Arzt veranlaßte sofort die Überweisung in die Klinik. Auf dem Wege dahin erbrach das Kind. Klinischer Befund: Ein Kind in gutem Ernährungszustand, bewußtlos. Tonisch klonische Zuckungen der linken Körperhälfte. Die Herzaktion ist frequent aber regelmäßig; Abdomen weich. Die Pupillen sind reaktionslos; die Patellarsehnenreflexe rechts normal auslösbar, links lebhaft. Babinski links angedeutet +, rechts —. Die linke Körperseite ist gelähmt. Nackenstarre oder Kernig besteht nicht.

Temperatur 39,5°. Leukozyten: 20 400 im ccm Blut. Die sofort vorgenommene Lumbalpunktion ergibt einen klaren Liquor unter leicht erhöhtem Druck; Zellzahl auf 359/3 vermehrt. Pandy schwach +. Bei der am gleichen Tag erfolgten zweiten Punktion ist der Liquordruck nicht mehr erhöht, Zellzahl 210/3. Es wird Liquor zum Tierversuch nach Paul und Ohtawara eingeschickt: Resultat negativ.

Therapeutisch werden 5 ccm Rekonvaleszentenserum intralumbal, 10 ccm intramuskulär injiziert. Am zweiten Tag 5 ccm Blutserum i. m. Die weitere Therapie besteht in Gaben von Calcium, Cardiazol, Chloralhydrat, Luminal nach Bedarf.

Verlauf: Die ersten Tage hindurch schläft das Kind ununterbrochen. Am 30. 5. tritt auf der linken Körperseite ein flüchtiges Exanthem auf.

1. 6.: Lumbalpunktion: Ein klarer Liquor (1 ccm) wird entnommen, dessen Druck nicht erhöht ist, Pandy-, Zellzahl auf 25/3 zurückgegangen.

5. 6.: Die Zuckungen im linken Arm haben nachgelassen. Das Kind ist zeitweise wach, reagiert aber nicht; es schreit viel.

8. 6.: Am linken Hand- und Fußrücken ist eine Schwellung aufgetreten. Sie ist anscheinend durch Decubitus bedingt.

13. 6.: Das Kind schläft nicht mehr so viel, ist jetzt sehr unruhig. Die Pupillen reagieren auf Lichteinfall mit schnell wechselnder Erweiterung und Verengerung. Patellarsehnenreflexe sind beiderseits lebhaft; kein Babinski.

19. 6.: Seit einigen Tagen lacht das Kind und reagiert auf die Umwelt. Die Schwellung des linken Hand- und Fußrückens ist zurückgegangen, aber noch sichtbar.

Das Kind wird heute auf elterlichen Wunsch als gebessert entlassen. Es besteht noch eine Hemiparese der linken Körperseite mit Abducens- und Facialislähmung, Ausfall der linksseitigen Halsmuskulatur, weshalb der Kopf nur nach rechts gedreht wird, und Beugekontraktur der Hand. Am besten hat sich das Bein von der Lähmung erholt; das Kind steht jetzt mit Unterstützung. Es trinkt gut.

Bei der Nachuntersuchung, die ich jetzt nach fast einem Jahr machte, fand ich einen etwas schwächlichen Jungen von nicht ganz 2 Jahren vor. An ihm fällt zunächst auf, daß er die linke Hand nicht gebraucht, sondern sie mit einwärts geschlagenem Daumen und leicht gebeugten Fingern hängen läßt. Der Arm wird aber bewegt. Passiv können Finger und Hand bewegt werden; am Handrücken keinerlei Schwellung mehr. Das Kind greift nur mit der rechten Hand. Viel besser wird das linke Bein gebraucht, der Junge läuft ganz gut damit, wenn auch ein gewisses Nachschleifen sichtbar ist. Beim Lachen wird die linksseitige Facialisparese deutlich; ebenso besteht noch die Abducenslähmung des linken Auges. Der Kopf wird jetzt nach links gut bewegt. Normale Reflexe, Patellarsehnenreflexe lebhaft. Sprechen kann das Kind außer einzelnen einfachen Silben noch nichts. In der geistigen Entwicklung macht es einen leidlich guten Eindruck; ob Intelligenzdefekte bestehen wird sich aber erst später zeigen. Von Zeit zu Zeit zuckt das Kind blitzartig zusammen — ich habe das in einem Zeitraum von ca. 20 Minuten zweimal beobachtet. Die übrige körperliche Untersuchung bringt einen normalen Befund.

Zusammenfassung der vier Fälle:

Bei allen Fällen handelte es sich also um Erstimpflinge, davon waren zwei Spätgeimpfte. Der zweite Fall bot ein deutlich meningomyelitisches Bild mit starker, fünf Wochen lang anhaltender Nackensteifigkeit, dazu Hypotonie der Beine und starken Schmerzen beim Anfassen. Das letzte Kind hatte eine cerebrale Halbseitenlähmung. Im Liquorbefund (siehe Tabelle) gehen Eiweißvermehrung und Zellvermehrung nicht immer parallel, er bietet überhaupt in keiner Weise etwas Charakteristisches. Der Liquor-Zuckergehalt ist, soweit quantitativ bestimmt, nicht erhöht. Die Vielgestaltigkeit dieser Encephalitis wird auch bei unseren Patienten deutlich. Zwei geheilten Fällen steht ein mit Tod geendeter und ein Fall mit Resten von Lähmungen und jedenfalls auch gewissen Geistesstörungen gegenüber.

	Fall I	Fall II		Fall III		Fall IV	
Erstimpfling	+	+		+		+	
Spätimpfling	—	+		+		—	
Inkubationszeit	11 Tage	11 Tage		12 Tage		8 Tage	
Erbrechen	—	+		+		+	
Somnolenz	+	+		+		+	
Temperatur	39°	40°		40°		39,5°	
Krämpfe	+	—		+		+	
Babinski	+	—		+		(+)	
Nackenstarre	—	++		(+)		—	
Kernig	—	+		—		—	
Lumbalpunktat:		1. Tag	8. Tag	1. Tag	8. Tag	1. Tag	10. Tag
Druckerhöhung	—	—	+	+	—	(+)	—
Farbe	klar	klar	klar	trüb	klar	klar	klar
Zellzahl	4/3	70/3	17/3	750/3	4/3	359/3	20/3
Pandy	—	—	+	+	—	(+)	—
Zucker	+	61 mg%		57,02 mg%	56,16 mg%	nicht bestimmt	
Krankheitsdauer	ca. 1½ Wochen	8 Wochen		3½ Wochen		nach 23 Tagen gebessert	
Heilung	—	+		+		—	

Die Behauptung, daß die Encephalitis postvaccinalis entweder in Tod oder in völlige Heilung ausgehe, was manche Autoren als geradezu charakteristisch für diese Krankheit bezeichnen, ist sicher nicht immer zutreffend. Wenn auch die für die Encephalitis lethargica typischen Folgezustände (Parkinsonismus usw.) hiernach kaum auftreten, so können doch in einzelnen Fällen sehr wohl Lähmungen und mehr oder weniger große Intelligenzdefekte resultieren.

Das interessanteste Kapitel bei all diesen Impfencephalitiden aber ist die Frage nach ihrer Ätiologie; sie ist — ich möchte fast sagen ebenso interessant wie ungeklärt. Denn die Tatsache, daß eine endgültige Klärung bis heute noch nicht geglückt ist, trotz genauer Untersuchungen und vieler

Tierversuche, ließ über die Ätiologie die verschiedensten Vermutungen und Schlüsse zu. Daher kommt es auch, daß bei den einzelnen Forschern auf diesem Gebiete die schroffsten Widersprüche herrschen. Auf die einzelnen Theorien, die sich dabei herausgebildet haben, komme ich später noch zurück.

Betrachtet man einige besonders hervorstechende Eigenarten der Encephalitis nach Pockenschutzimpfung, so ist zunächst auffallend, daß diese „neue Krankheit" erst seit etwa 15 Jahren zunehmende Bedeutung erlangt hat. Daß jedoch vor vielen Jahrzehnten schon ab und zu Schädigungen des Zentralnervensystems nach der Pockenimpfung — ohne daß man diese mit der Encephalitis postvaccinalis auf eine Stufe zu stellen braucht — von den früheren Ärzten beobachtet wurden, das hat KAISER auf der Suche nach alten Aufzeichnungen über Impfungen in den böhmischen „Vaccinationsberichten und Beobachtungen aus dem Jahre 1801 und 1802" verschiedentlich feststellen können.

Nach dem Weltkriege haben aber die Erkrankungen des Zentralnervensystems offensichtlich ganz allgemein zugenommen — ich erinnere nur an die Encephalitis lethargica-Epidemien und an die relativ häufig auftretenden post- oder parainfektiösen Encephalomyelitiden nach Masern, Varizellen, Röteln, Parotitis und Pertussis, die übrigens klinisch, wie besonders pathologisch histologisch mit der Impfencephalitis große Ähnlichkeit haben. Es will fast scheinen als sei das Nervensystem der civilisierten Menschheit in den letzten Jahrzehnten überhaupt empfindlicher geworden.

Im epidemiologischen Bild dieser Encephalitis postvaccinalis ist eine gewisse territoriale Gebundenheit besonders an die nordischen Länder auffällig, während in den romanischen und teilweise auch slavischen Ländern diese Komplikation anscheinend sehr selten auftritt. So hat Spanien, trotz Verimpfung von Neurovaccine, kaum Encephalitisfälle zu verzeichnen.

Diese merkwürdige Tatsache hat sogar hinter der scheinbaren Ortsgebundenheit die Rasse als den dispositionellen Faktor vermuten lassen.

Eigenartig ist die besondere Häufung von Impfencephalitiden in dem kleinen Land Tirol, das mit seiner „Epidemie" 1929 sogar das stark heimgesuchte Holland überflügelte. In beiden Ländern ist die Bevorzugung der kleinen Gemeinden bemerkenswert, die man mit der geringeren Gelegenheit zur stillen Feiung gegen cerebrale Schädigungen in kleineren Orten, mit der besseren Durchfeiung in Großstädten — ein Punkt, der immer in der Epidemiologie eine Rolle spielt — zu erklären sucht.

Weiterhin ist eine gewisse Altersdisposition unbestreitbar: Kinder, die später als im ersten Lebensjahr geimpft wurden, erkranken im Verhältnis viel häufiger an Encephalitis als bis zu einem Jahr Geimpfte.

Daß die Encephalitiskomplikation unabhängig von der Virulenz der Lymphe auftritt, hat sich in allen betroffenen Ländern gezeigt, sehr deutlich bei den gehäuften Impfencephalitiden in Österreich. Da sah man bei starken Reaktionen infolge von 6 Impfstrichen keine Encephalitis eintreten, andererseits kam es zu einer Vaccinationsencephalitis in einem Be-

zirk, wo ganz schwache Lymphe verwendet wurde — sie war so wenig virulent, daß viele Impfungen überhaupt nicht angingen.

Ebenso läßt sich an den Vorgängen in Tirol sehr schön ersehen, daß eine Neigung zu Muskelzuckungen nicht allzusehr ins Gewicht fällt. Kam es doch in einem Tiroler Bezirk bei vielen Kindern, die solche Myoklonismen aufwiesen, nach der Impfung durchaus nicht zu vermehrten Encephalitisfällen.

Nach Feststellung dieser verschiedenen Eigentümlichkeiten im Auftreten der Encephalitis postvaccinalis, die aber ätiologisch nicht viel weiterführen, nun zur eigentlichen Ätiologiefrage!

Im wesentlichen bewegen sich die Anschauungen über die Ursache der Impfencephalitis in 3 Richtungen. Man hat da

1. Die Vaccinationshypothese, die das Vaccinevirus als direkten und alleinigen Erreger der Encephalitis annimmt.

2. Die Aktivierungshypothese, die durch die Impfung ein vorher latent vorhandenes Virus mobilisiert oder aktiviert sehen will.

3. Die Auffassung, daß es sich bei der Encephalitis postvaccinalis um ein Allergie-Phänomen handeln könnte, sei es eine allergische Reaktion im engeren Sinne, d. h. eine spezifische Antigen-Antikörper-Angelegenheit oder, eine zweite Möglichkeit, um ein Symptom der Parallergie.

Die Vaccinationshypothese stützt sich vor allem auf die konstante Inkubationszeit dieser Encephalitis und dann auf den geglückten Nachweis des Impfvirus im Gehirn an Encephalitis Verstorbener. Schließlich werden die Autoren, die den Vaccineerreger selbst für diese ab und zu auftretende Komplikation verantwortlich machen, wohl auch von dem überall in der Medizin bestehenden Bestreben geleitet, verschiedene Erscheinungen, im Verlaufe einer Krankheit — und der auf die Impfung normalerweise folgende Zustand ist doch eine Infektionskrankheit im kleinen — auf einen Nenner zu bringen, mit anderen Worten nicht noch irgend ein zweites Virus anzunehmen, wenn der eine, bekannte Erreger diese Komplikationen auch verursachen kann.

Dem gegenüber steht die Tatsache, daß nach der Impfung eine Generalisierung des Vaccinevirus über den ganzen Körper stattfindet, sodaß seine Anwesenheit im Gehirn keinen Beweis für seine ätiologische Rolle bringt, zumal man das Virus wiederholt im Gehirn von Versuchstieren fand, die keinerlei Encephalitissymptome boten.

Für die Aktivierungshypothese, die wohl die meisten Anhänger gefunden hat, wurden verschiedene Erreger in Betracht gezogen. Naheliegend ist es in erster Linie an das Virus der Encephalitis epidemica zu denken. Die Tatsache, daß erst seit den Encephalitis lethargica-Epidemien die postvaccinale Encephalitis gehäuft vorkommt und daß sie gerade die Länder bevorzugt, die auch von der Epidemica besonders heimgesucht wurden, ist immerhin beachtlich.

Aber dennoch spricht manches gegen eine Identifizierung dieser beiden Encephalitiden. Das klinische Bild gestattet ja nicht immer eine sichere Unterscheidung, wohl aber ist eine solche anatomisch möglich. Der patho-

logisch histologische Befund ist bei beiden Encephalitiden ja durchaus verschieden. Und zu der Annahme, es würden andere Erreger, wie z. B. der der Poliomyelitis, aktiviert, paßt weder das klinische noch das histologische Bild so recht. Überhaupt wird die Aktivierung beliebiger Keime schon dadurch unwahrscheinlich, daß, wie DOERR betont, noch nie eine Meningokokkenmeningitis auf die Impfung hin eintrat, trotz lokaler Häufung von Keimträgern.

Zu der Annahme, die postvaccinale Encephalitis stelle eine rein allergische Reaktion dar, führen folgende Erwägungen:

Nach einer zunächst starken Vermehrung des in abgeschwächter Form eingeimpften Pockenvirus kommt es am Anfang der zweiten Woche post vaccinationem zur Reaktion der vom Organismus gebildeten Antikörper mit den Vaccineerregern als Antigen. Die bei der Verdauung der Stoffwechselprodukte dieser nunmehr abgetöteten Mikroben entstehenden Spaltprodukte sind die eigentlich entzündungserregenden Substanzen; sie verursachen die Areabildung um die Impfschnitte, sie bewirken auch die Temperatursteigerung. Daß das Vaccinevirus normalerweise auf dem Blutwege im Körper kreist ist bekannt. Befinden sich nun solche Keime im Zentralnervensystem und reagieren sie zur Zeit der Areabildung auf der Haut mit den Antikörpern, so ist immerhin denkbar, daß dadurch infolge der Apotoxinbildung die Erscheinungen der Encephalomyelitis entstehen.

Damit fände die normierte Inkubationszeit, im Mittel 11 Tage nach Impfung, ihre beste Erklärung. Ebenso ließe sich vielleicht auch die „Altersdisposition" dadurch verstehen, daß mit dem Älterwerden eine bessere Antikörperbildung einhergeht und daß die Großhirnentwicklung, die beim Säugling ja noch mangelhaft ist, sich vervollkommnet.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei der Annahme, die Impfencephalitis sei parallergischen Ursprungs. Ist doch die Parallergie nach MORO als eine von der spezifischen Allergie verursachte Reaktionsveränderung des Organismus auf unspezifische, d. h. vom primären Allergen verschiedene Reizstoffe belebter oder unbelebter Natur zu bezeichnen, die sich meist als gesteigerte Entzündungsbereitschaft äußert. Man kann sich nun bei der Vaccineencephalitis, deren Erscheinen mit der kritischen Zeit vaccinaler Allergieentwicklung übereinstimmt, vorstellen, daß durch die vorhandene Parallergie einem latenten Virus die Möglichkeit gegeben ist, im Zentralnervensystem Fuß zu fassen.

Damit ist also die Annahme, daß die Encephalitis post vaccinationem eine parallergische Erscheinung sei, als eine modifizierte Aktivierungshypothese anzusehen. Es wird aber durch diese Modifikation ein klares Bild von den Grundlagen gegeben, durch die eine solche Aktivierung möglich gemacht werden könnte. Ebenso wird dadurch die normierte Inkubationszeit der Encephalitis, die bei einem einfachen Aktivierungsvorgang ja nicht konstant zu sein brauchte, und ihr Auftreten gerade im Blütestadium des Impfvorganges erklärt.

Für die Prophylaxe der Encephalitis postvaccinalis verdienen nach den bisherigen Erfahrungen lediglich zwei Punkte begründete Beachtung:

Einmal soll die Erstimpfung nach Möglichkeit im ersten Lebensjahr vorgenommen werden, da die Encephalitis bei später Geimpften relativ viel häufiger auftritt. In Deutschland wird diese Forderung dank den gesetzlichen Bestimmungen ja weitgehend erfüllt; aber in Ländern, in denen dieser Impfzwang nicht besteht, ist sie um so mehr berechtigt.

Beim zweiten Punkt handelt es sich um die Erwägung, ob eine Verlegung des Impftermines zweckmäßig erscheint; diese Überlegung bereitet schon größere Schwierigkeiten. Dabei sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Der wichtigste ist wohl das Bestreben, die Impfungen in eine Jahreszeit zu verlegen, in der erfahrungsgemäß die geringste Krankheitsbereitschaft besteht, speziell natürlich für Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Beginnen wir mit den Herbstmonaten, so sehen wir, daß die Morbiditätskurve der Poliomyelitis ihren Höhepunkt hat — sie kommt daher schwerlich in Betracht.

Eine Verlegung der Schutzimpfung in den Winter ist wegen der hier vorherrschenden Neigung zu Erkältungskrankheiten, auch wegen der in der kalten Jahreszeit größeren Ansteckungsgefahr für Keuchhusten etwas bedenklich. Dazu müßte im Falle einer Winterimpfung für die bisherige Vorschrift, daß jedes gesunde Kind in dem auf das Geburtsjahr folgenden Kalenderjahr geimpft werden muß, eine neue Verfügung herausgegeben werden; denn nehmen wir beispielsweise als Impfmonat den Januar an, so wären die jüngsten von dieser Bestimmung betroffenen Säuglinge nur ein paar Wochen alt. So frühzeitig aber hat die Impfung keinen Wert. Sie verläuft zwar dann, infolge geringer Antikörperbildung und daher entsprechend schwacher Reaktion, besonders milde, vermittelt aber keinen wirksamen Impfschutz, ja sie geht in vielen Fällen gar nicht an.

Und die Frühjahrsmonate mit den häufigen grippalen Infekten in dieser Zeit, mit der besonders ausgeprägten Allergiebereitschaft sind dazu ebensowenig geeignet.

Schließlich bleiben noch die Sommermonate. Der früher bestehende Sommergipfel der Säuglingssterblichkeit infolge der gehäuft auftretenden gastro-enteralen Erkrankungen spielt ja heute keine Rolle mehr und die Vornahme der Impfungen im Sommer hat auch sonst keine besonderen Gegenindikationen. Allerdings sollen ja die Impfungen während der Schulmonate vorgenommen werden.

Wenn man all diese Überlegungen berücksichtigt, so bleibt nur eine Verschiebung des Impftermins in den Monat Juni übrig, der einerseits den Vorteil einer gewissen Distanz von den Frühjahrsmonaten bietet, andererseits in der Schulzeit liegt. Diese Änderung wäre im Interesse einer möglichst weitgehenden Einengung der an sich kleinen Gefahrenzone, die die Impfung umgibt, sehr begrüßenswert, falls nicht allzugroße Umstände damit verbunden sind.

Schrifttum.

RIETSCHEL: Kinderheilkunde.

BALO und LÖRINCZ: Über die Komplikationen der Pockenschutzimpfung mit besonderer Rücksicht auf die Encephalitis (Jahrb. für Kinderheilkunde 131).

BIENENSTEIN: Zur Kenntnis der Encephalitis p. v. (Zeitschrift für Kinderheilkunde 49).

BIRK: Neue Krankheiten bei Kindern (Münchner medizinische Wochenschrift 1932).

BLACHER: Über postvaccinale Erkrankungen (Jahrbuch für Kinderheilkunde 142).

ECKSTEIN: Die Vaccinationsencephalitis (Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 36).

ECKSTEIN: Klinisch experimentelle Untersuchungen über die Vaccinationsencephalitis (Zeitschrift für Kinderheilkunde 49).

GINS: Zerebrale Komplikationen nach der Impfung und nach akuten Infektionskrankheiten (Deutsche medizinische Wochenschrift 1933).

GROTH: Schwankungen im Ablauf der vaccinalen Infektion, ihre Anomalien und Komplikationen (Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 49).

KAISER: Die Encephalitis p. v. in Österreich (Archiv für Kinderheilkunde 93).

KELLER: Zur Frage der Vaccinationsencephalitis (Monatsschrift für Kinderheilkunde 44).

MORO und KELLER: Über die Parallergie (Klinische Wochenschrift 1935).

LUKSCH: Über Encephalitis nach Varicellen, Variola, nach Vaccination und nach Morbilli (Medizinische Klinik 1932).

PRIESEL: Beitrag zur Encephalitis post vacc. (Zeitschrift für Kinderheilkunde 47).

PRIESEL und WAGNER: Beitrag zur Encephalitis post vacc. (Zeitschrift für Kinderheilkunde 49).

SPIELMEYER: Die nichteitrige Encephalitis im Kindesalter (Monatsschrift für Kinderheilkunde 44).

ZAPPERT: Encephalitis postvaccinalis (Handbuch der Kinderheilkunde, II. Band).

Zum Schlusse der Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. RIETSCHEL meinen besten Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, sowie für die gütigst erteilten Ratschläge.

Lebenslauf.

Am 29. Oktober 1912 wurde ich in München als Tochter des damaligen Geometers *Karl Denninger* und seiner Ehefrau *Mathilde*, geb. Hirn, geboren. Nach vier Volksschulklassen besuchte ich das humanistische Gymnasium in Würzburg und wandte mich nach bestandener Reifeprüfung im März 1931 dem Studium der Medizin zu. Nach fünf vorklinischen Semestern machte ich im Sommersemester 1933 das Physikum, nach weiteren sechs klinischen Semestern das medizinische Staatsexamen im Wintersemester 1936/37.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig unter Benützung der angegebenen Literatur angefertigt habe.

Würzburg, Januar 1938. Margarete Denninger.